

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Diabetes merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan keadaan hiperglikemia (Fowler, 2008). Jumlah penderita diabetes di seluruh dunia semakin meningkat, peningkatan ini akan berdampak pada kesehatan secara keseluruhan sebab penyakit diabetes bersifat progresif. Berdasarkan data *International Diabetic Federation* tahun 2014, sebanyak 9 juta penduduk Indonesia menderita diabetes dan dalam setahun terjadi peningkatan mencapai 500 ribu orang. Pada tahun 2035 diperkirakan sekitar 14 juta penduduk Indonesia akan mengalami diabetes. Meningkatnya kasus diabetes diiringi dengan peningkatan kasus komplikasi (Anderson and Roukis, 2007) yang dapat berupa makrovaskuler maupun mikrovaskuler (Fowler, 2008). Beberapa komplikasi tersebut menjadi masalah serius, salah satunya adalah ulkus diabetikum.

Penderita diabetes yang mengalami luka terbuka pada permukaan kulit dengan disertai kematian jaringan setempat dapat memicu timbulnya ulserasi (Armstrong *et al.*, 2013). Ulkus diabetikum merupakan ulkus yang terjadi pada kaki penderita diabetes yang dapat menyebabkan neuropati (Elsharawy *et al.*, 2012). Neuropati tersebut merupakan salah satu komplikasi mikrovaskuler dan dapat mengakibatkan tindakan amputasi pada kaki (Akhi *et al.*, 2015). Sejumlah 15% dari penderita diabetes beresiko terkena ulkus diabetikum dan sebanyak 15-20% pasien mengalami amputasi akibat infeksi tersebut (Pendsey, 2010). Berdasarkan penelitian Zaine *et al.* (2014) karakteristik pasien ulkus diabetikum banyak diderita oleh laki-laki (66,2%), memiliki berat badan berlebih (35,5%), dan umur telah lanjut usia (>65 tahun).

Beberapa penelitian telah dilakukan berkaitan dengan kepekaan bakteri terhadap antibiotik pada penderita ulkus diabetikum. Hasil penelitian Akhi *et al.* (2015) menyebutkan bahwa infeksi pada penderita ulkus diabetikum banyak disebabkan oleh polimikroba yang terdiri dari bakteri aerob seperti *Staphylococcus aureus* (28%), Enterobacteriaceae (24%) termasuk *Escherichia*

coli (15%), *Citrobacter* spp. (4%), *Enterobacter* spp. (4%), dan *Staphylococcus* spp. koagulase negatif (17%), *Enterococcus* spp. (15%), *Pseudomonas aeruginosa* (7%) dan *Acinetobacter* spp. (4%), sedangkan pada bakteri anaerob diperoleh *Bacteroides fragilis* (4%). Penelitian yang dilakukan oleh Tiwari *et al.* (2012) menunjukkan hasil yang berbeda, dari 62 kasus infeksi ulkus diabetikum diperoleh hasil bahwa infeksi lebih banyak disebabkan oleh monomikroba (43,5%) sedangkan polimikroba (35,5%), serta perolehan isolat bakteri Gram negatif sebanyak 68% dan Gram positif 32%.

Penyakit infeksi pada penderita diabetes dapat meningkatkan angka kesakitan dan kematian (Casqueiro and Alves, 2012). Pengobatan untuk infeksi tersebut menggunakan antidiabetes dan antibiotik (Chalya *et al.*, 2011). Suatu masalah akan timbul apabila sebagian besar bakteri telah resisten terhadap antibiotik yang diberikan (WHO, 2014). Kuswandi (2011) menyatakan bahwa untuk mengobati suatu infeksi diperlukan antibiotik yang dapat membunuh kuman secara selektif, serta resistensi terjadi apabila antibiotik tersebut tidak dapat membunuh bakteri patogen sehingga dapat mengakibatkan efek terapeutik suatu antibiotik tidak tercapai. Berdasarkan penelitian Akhi *et al.* (2015) *S. aureus* telah mengalami resistensi terhadap oksasilin dan eritromisin, hasil tersebut sama seperti yang telah dilakukan oleh Manisha *et al.*, (2012). Selain itu, bakteri Gram negatif *P. aeruginosa* telah resisten terhadap siprofloksasin, gentamisin, dan piperasilin-tazobaktam. Bakteri aerob lain yang dominan seperti *E. coli* juga mengalami resistensi terhadap seftriakson, tetrasiklin, ampicilin, gentamisin, sefepim, piperasilin-tazobaktam, dan amoksisilin asam klavulanat. Infeksi kaki pada penderita diabetes harus segera ditangani dan diawali dengan pemberian antibiotik spektrum luas (Lipsky, 2004), namun setelah dilakukan tindakan kultur bakteri maka perlu diberikan antibiotik yang lebih spesifik (Pendsey, 2010). Morbiditas dan mortalitas yang disebabkan oleh ulkus diabetikum akan semakin tinggi sehingga pengelolaan pengobatan yang optimal sangat diperlukan (Janmohammadi *et al.*, 2012).

Oleh karena itu, diperlukan suatu penelitian untuk mengetahui bakteri penginfeksi dan pola resistensi bakteri terhadap antibiotik serta menganalisis

kesesuaian pemberian antibiotik pada penderita ulkus diabetikum di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten periode September 2014-Agustus 2015. Rumah sakit ini dipilih sebagai tempat penelitian karena berdasarkan penelitian sebelumnya pada tahun 2014 disebutkan bahwa prevalensi penderita diabetes yang disertai komplikasi ulkus diabetikum di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten cukup tinggi (Fitriani and Mutmainah, 2015).

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka diperoleh rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah bakteri penginfeksi pada penderita ulkus diabetikum di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten periode September 2014-Agustus 2015?
2. Bagaimanakah pola resistensi bakteri penginfeksi terhadap antibiotik pada penderita ulkus diabetikum di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten periode September 2014-Agustus 2015?
3. Apakah penggunaan antibiotik pada penderita ulkus diabetikum di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten periode September 2014-Agustus 2015 telah sesuai dengan hasil kultur bakteri dan uji sensitivitas?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah di atas, maka penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui bakteri penginfeksi pada penderita ulkus diabetikum di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten periode September 2014-Agustus 2015.
2. Mengetahui pola resistensi bakteri penginfeksi terhadap antibiotik pada penderita ulkus diabetikum di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten periode September 2014-Agustus 2015.
3. Mengetahui kesesuaian penggunaan antibiotik pada penderita ulkus diabetikum di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten periode September 2014-Agustus 2015 berdasarkan hasil kultur bakteri dan uji sensitivitas.

D. Tinjauan Pustaka

1. Ulkus Diabetikum

a. Definisi

Ulkus diabetikum merupakan salah satu komplikasi dari diabetes ditandai dengan adanya luka terbuka pada permukaan kulit dan disertai dengan neuropati pada jaringan setempat. Gejala terjadinya infeksi seperti demam, kedinginan, kekakuan, sistem metabolik tubuh tidak stabil, lemahnya respon imun, serta terjadi tanda-tanda inflamasi seperti kemerahan, panas, dan pembengkakan (Armstrong *et al.*, 2013). Masalah kaki yang diderita dapat menyebabkan infeksi karena adanya gangguan imunitas, gangren, amputasi, bahkan kematian apabila tidak dilakukan pengobatan (Snyder and Hanft, 2009).

b. Faktor Resiko

Penderita diabetes yang beresiko ulkus diabetikum yaitu pasien yang memiliki hiperglikemi tak terkontrol, menderita diabetes sudah 10 tahun lebih, usia lanjut, menderita penyakit ginjal kronis, dan disertai retinopati, neuropati perifer, riwayat amputasi, trauma, serta perawatan kaki yang tidak baik (Frykberg *et al.*, 2006). Aguilar *et al.* (2011) menyatakan bahwa faktor resiko ulkus diabetikum pada penderita diabetes dapat ditinjau dari 3 bagian, antara lain:

1. Patofisiologi

Pada jaringan tubuh yang normal apabila terjadi kerusakan maka tubuh akan dengan cepat memperbaiki kerusakan tersebut, namun pada penderita diabetes dengan kadar glukosa yang tak terkontrol terjadi kerusakan pada otot syaraf, pembuluh perifer, dan sistem molekuler tubuh sehingga dapat mengakibatkan terjadinya komplikasi kronis yaitu neuropati. Selain itu, menurunnya sistem imun dalam tubuh yang disebabkan oleh rendahnya leukosit, respon inflamasi yang tidak sesuai, dan gangguan imunitas seluler (penghambatan proliferasi fibroblast, kerusakan lapisan basal keratinosit, dan pengurangan migrasi sel epidermis) dapat menyebabkan timbulnya infeksi. Hilangnya akson saat terjadi respon inflamasi mengakibatkan tubuh tidak dapat mengeluarkan

vasomodulator seperti histamin, katekolamin, *Calcitonine Gene-Related Peptide* (CGRP), *Neuropeptide Y* (NPY), dan Substansi P (SP) yang dapat memicu terjadinya vasodilatasi (respon ini dikenal dengan nama *Lewis Triple Flair Response*). Apabila respon tersebut tidak normal maka proses penyembuhan luka akan terganggu.

2. Perubahan struktur anatomi

Perubahan struktur anatomi dikarenakan terjadinya komplikasi neuropati yang terbagi menjadi 3 tipe yaitu neuropati sensorik, motorik, dan autonomik. Neuropati sensorik merupakan penanda terjadinya ulkus diabetikum pada pasien diabetes dan dapat berkelanjutan menjadi neuropati motorik dan autonomik. Neuropati sensorik perifer dapat menyebabkan hilangnya sensasi nyeri pada kaki sehingga dapat menyebabkan trauma tanpa rasa, sedangkan pada neuropati motorik perifer biasanya terjadi atrofi pada kaki. Kedua neuropati tersebut dapat mengakibatkan terjadinya ulserasi pada kaki. Neuropati autonom dapat berpengaruh pada saraf jantung, pengaturan tekanan darah, dan menyebabkan kelenjar keringat terganggu, kulit menjadi kering, kaku, dan perubahan warna kulit pada kaki.

3. Pengaruh Luar

Pengaruh luar yang dapat memicu timbulnya ulkus yaitu kurang bergerak dan trauma pada kaki. Tahap awal dimulai dari timbulnya lesi pada jaringan lunak diikuti stratum korneum, jaringan subkutan, otot hingga lapisan lemak. Ulserasi umumnya terdapat di bagian bawah kaki atau telapak kaki karena pada saat berjalan terjadi perubahan tekanan pada kaki. Pada kondisi normal kaki memiliki kemampuan menyeimbangkan beban secara merata di seluruh permukaan kaki, namun kemampuan ini berkurang pada penderita diabetes. Oleh karena itu, apabila pasien mengalami neuropati sensorik dan menggunakan sepatu yang tidak cocok akan mengakibatkan terjadinya cidera pada jaringan seluler dan penderita tidak akan merasakan sakit, kondisi tersebut memicu timbulnya ulkus diabetikum.

c. Gambaran Klinis

Sebanyak 50% penderita ulkus diabetikum memiliki tanda-tanda infeksi. Pada penderita dengan kondisi kulit kaki telah mengalami penebalan, keras,

kering, dan mengelupas mengakibatkan bakteri dapat masuk melalui celah kulit dan berkembang membentuk koloni (setidaknya ada 100.000 bakteri/ gram jaringan) sehingga dapat mengakibatkan terjadinya infeksi. Infeksi kaki pada penderita diabetes dimulai dari terjadinya *simple paronychia*, *onychomycosis*, selulitis, infeksi kaki, infeksi jaringan dalam, *septic arthritis*, *osteomyelitis*, hingga nekrosis atau gangren (Aguilar *et al.*, 2011). Pemeriksaan hematologi yang dapat membantu dalam diagnosis adalah pemeriksaan *White Blood Cell* (WBC), Laju Endap Darah (LED), dan protein reaktif-C, namun pemeriksaan tersebut tidak spesifik dan tidak sensitif pada infeksi lokal atau superfisial sehingga 50% pasien yang mengalami infeksi kaki tidak menunjukkan leukositosis. Pemeriksaan darah sebagai penanda terjadinya inflamasi digunakan untuk menilai respon pengobatan pada infeksi berat. LED digunakan untuk memantau pengobatan pada osteomielitis, protein reaktif-C meningkat, serta kadar HbA1c meningkat pada infeksi kaki diabetik (William *et al.*, 2004). Klasifikasi ulkus diabetikum berdasarkan kedalaman ulkus dan luasnya jaringan nekrosis disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi ulkus diabetikum menurut Meggit-Wagner

Derajat	Keterangan	Tata laksana
0	Tidak ada ulkus	Pencegahan
1	Ulkus superfisial	Antibiotik, kontrol kadar gula darah, merawat luka
2	Ulkus dalam (menembus tendon namun tidak sampai ke tulang)	Antibiotik, kontrol gula darah, membalut luka, debridemen reguler
3	Ulkus dalam (menembus hingga ke tulang), timbul osteomielitis	Antibiotik, kontrol gula darah, debridemen
4	Gangren lokal	Debridemen ekstensif dengan atau tanpa amputasi
5	Gangren di seluruh kaki	Amputasi

(Radji *et al.*, 2014)

Klasifikasi ulkus diabetikum berdasarkan tingkat keparahan infeksi menurut Lipsky (2004) terdiri dari:

1. Ringan, terjadi apabila lebih dari 2 manifestasi inflamasi seperti purulen, eritema, nyeri, pembengkakan, dan panas.
2. Sedang, terjadi apabila sistem metabolik tubuh tidak terkontrol dan timbul lebih dari 1 ciri seperti, selulitis, menyebar hingga ke bagian bawah fasia

superfisial, ulser masuk ke dalam hingga menembus otot, tendon, dan tulang, gangren, abses jaringan dalam.

3. Berat, terjadi apabila sistem metabolik tidak terkontrol seperti terjadi demam, kedinginan, takikardi, hipotensi, muntah, leukositosis, asidosis, hiperglikemi berat atau azotemia.

Bakteri kokus Gram positif (terutama staphylococci) umumnya ditemukan menginfeksi ulkus pada tingkat keparahan ringan hingga sedang, sedangkan pada tingkat keparahan berat disebabkan oleh infeksi dari bakteri Gram positif, Gram negatif, serta bakteri obligat anaerob (Lipsky *et al.*, 2012). Bakteri batang Gram negatif (terutama Enterobacteriaceae) banyak ditemukan menginfeksi pasien ulkus diabetikum dengan kondisi kronis, sedangkan infeksi yang sifatnya akut disebabkan oleh bakteri kokus Gram positif (Lipsky *et al.*, 2004).

2. Antibiotik

Penanganan ulkus diabetikum bertujuan untuk mengurangi, menghambat, dan mencegah terjadinya komplikasi seperti infeksi, gangren, amputasi, dan bahkan kematian (Yazdanpanah *et al.*, 2015). Menurut Lipsky *et al.* (2012) terapi antibiotik bukan untuk mengobati luka namun untuk menghilangkan infeksi pada ulkus diabetikum, dalam memilihannya perlu mempertimbangkan hal-hal sebagai berikut:

- a. Pengobatan dengan antibiotik dilakukan apabila terdapat infeksi.
- b. Pengobatan diawali dengan terapi empirik yaitu pemberian antibiotik spektrum luas untuk infeksi ringan hingga sedang. Pengobatan lebih menargetkan pada bakteri kokus Gram positif. Pada infeksi berat pengobatan berdasarkan hasil kultur dan uji sensitivitas. Terapi empirik yang menargetkan *P. aeruginosa* diberikan pada pasien yang memiliki faktor resiko terkena bakteri ini, sedangkan terapi empirik yang menargetkan *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) diberikan pada infeksi berat atau pasien yang memiliki riwayat MRSA. Selain itu, perlu mempertimbangkan faktor seperti pola resistensi bakteri yang ada di rumah sakit.
- c. Pemilihan antibiotik definitif berdasarkan kultur dan hasil uji sensitivitas bakteri dari spesimen pasien. Tindakan kultur dilakukan pada pasien yang

terinfeksi dan pengambilan spesimen untuk kultur dilakukan sebelum dimulainya pemberian antibiotik empirik.

- d. Pada semua infeksi berat dan beberapa infeksi sedang rute pemberian melalui parenteral, sedangkan infeksi ringan sampai sedang melalui oral.
- e. Ada perbedaan pada jangka penggunaan antibiotik. Pada infeksi ringan pengobatan dilakukan 1 sampai 2 minggu, sedangkan pada infeksi sedang sampai berat pemakaian antibiotik 2 sampai 3 minggu.

Pada pedoman penggunaan antibiotik menurut Aguilar *et al.* (2011) dan Lipsky *et al.* (2012) penanganan infeksi kaki pada penderita diabetes telah ditetapkan berdasarkan tingkat infeksi, antara lain:

- a. Antibiotik yang digunakan pada infeksi ringan adalah sefalekssin, dikloksasilin, trimetoprim/sulfametoksazol, klindamisin, doksisisiklin, amoksisilin/klavulanat.
- b. Antibiotik yang digunakan pada infeksi sedang adalah levofloksasin, siprofloksasin, ampicilin/sulbaktam, ertapenem, seftriakson, vankomisin, daptomisin, linezolid, metronidazol.
- c. Antibiotik yang digunakan pada infeksi berat adalah piperasilin/ tazobaktam, meropenem, doripenem, aztreonam, levofloksasin, siprofloksasin, vankomisin, daptomisin, linezolid.

3. Resistensi

Resistensi bakteri merupakan suatu keadaan bakteri mampu bertahan atau tidak mati saat diserang oleh antibiotik, bahkan memiliki kemampuan beradaptasi dan berkembang saat terpapar antibiotik (Giedraitienė, 2011). Resistensi bakteri dapat terjadi pada pasien yang sebelumnya telah terpapar antibiotik spektrum luas, pasien rawat inap, atau akibat dari penanganan terapi kronis jangka panjang seperti dialisis. Kejadian resistensi seperti ditemukannya *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) atau *vancomycin-resistant enterococcus* pada infeksi akut serta kejadian *Multidrug-resistant* Gram negatif (terutama *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, dan *Acinetobacter* spp.) memerlukan pemilihan antibiotik yang tepat karena dapat berakibat pada meningkatnya durasi rawat inap, kesakitan bahkan kematian. Selain itu, terapi berkepanjangan dengan antibiotik

dapat menyebabkan timbulnya masalah resistensi bakteri terhadap antibiotik (Ereshefsky and Martin, 2010). Resistensi bakteri terhadap antibiotik berasal dari:

- a. Mutasi kromosom yang dapat menimbulkan resistensi silang.
- b. Transfer gen menggunakan plasmid (transformasi atau konjugasi), transposon (konjugasi), integron dan bakteriofaga (transduksi).

Selain itu, Giedraitienė (2011) juga menjelaskan bahwa setelah bakteri mamperbanyak gennya yang resisten untuk melindungi dirinya, bakteri melakukan beberapa mekanisme resistensi biokimia, antara lain:

- a. Inaktivasi antibiotik yang mengganggu sintesis dinding sel (contoh: β -laktam dan glikopeptida).
- b. Modifikasi target
 1. Penghambatan sintesis protein (contoh: makrolida dan tetrasiklin).
 2. Penghambatan sintesis asam nukleat (contoh: fluorokuinolon dan rifampin).
 3. Perubahan permeabilitas membran (contoh: aminoglikosida (membran luar), kloramfenikol (transporter membran baru), trimetoprim dan sulfametoksazol (penghambatan jalur metabolik).

Penelitian pola resistensi bakteri terhadap antibiotik penderita ulkus diabetikum di RS Dr. Mintohardjo Jakarta tahun 2012 menyebutkan adanya resistensi bakteri seperti: *Pseudomonas* spp. resisten terhadap ampicilin, sefotaksim, seftriakson, seftazidim; *Enterobacter* spp. resisten terhadap ampicilin, siprofloksasin, seftriakson, amikasin; serta MRSA telah resisten terhadap hampir semua antibiotik yang diujikan kecuali vankomisin (Radji *et al.*, 2014).

E. Keterangan Empiris

Penelitian ini diharapkan dapat memperoleh data ilmiah sebagai berikut:

- a. Bakteri penginfeksi pada penderita ulkus diabetikum berdasarkan hasil kultur di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten periode September 2014-Agustus 2015.

- b. Pola resistensi bakteri penginfeksi terhadap antibiotik pada penderita ulkus diabetikum di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten periode September 2014-Agustus 2015.
- c. Kesesuaian penggunaan antibiotik pada penderita ulkus diabetikum di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten periode September 2014-Agustus 2015 berdasarkan hasil kultur bakteri dan uji sensitivitas.